Aus dem Pathologischen Institut
im Universitätsklinikum Charlottenburg

Damaliger kommiss. Leiter: Prof. Dr. med. F. Niedobitek

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE SERUMPEPSINOGENKONZENTRATION NACH GASTREKTOMIE UND IM IMMOBILISATIONSSTRESS BEI DER RATTE UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES SOGENANNTEN STRESSULKUS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Burghard Foth aus Berlin

1976

Aus dem Pathologischen Institut
im Universitätsklinikum Charlottenburg

Damaliger kommiss. Leiter: Prof. Dr. med. F. Niedobitek

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE SERUMPEPSINOGENKONZENTRATION NACH GASTREKTOMIE UND IM IMMOBILISATIONSSTRESS BEI DER RATTE UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES SOGENANNTEN STRESSULKUS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Burghard Foth aus Berlin

Referent: Prof. Dr. F. Niedobitek

Korreferent: Prof. Dr. W. Oelkers

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 8. Oktober 1976

G L I E D E R U N G

Seite

I EINLEITUNG

1.) Geschichtliche Daten zum Pepsinogen und zu den Pepsinogenbestimmungsmethoden 1

2.) Ziele der vorliegenden Untersuchungen 4

II MATERIAL UND METHODIK

1.) Material 6

2.) Methodik 6

a) Immobilisationsstreß 6

b) Blutzuckerkonzentration nach Streßexposition 7

c) Blutzuckerkonzentration nach 20stündigem Hungern und anschließender Streßexposition 7

d) Pepsinogenaktivität im Serum nach Streßexposition 8

e) Gastrektomie 9

f) Operationsmethode bei Blindverschluß von Ösophagus und Duodenum 9

g) Operationsmethode bei Anlegen einer ösophagoduodenalen Anastomose 10

3.) Statistische Auswertung 11

a) H-Test von KRUSKAL und WALLIS 11

b) U-Test von WILCOXON, MANN und WHITNEY 12

III ERGEBNISSE

1.) Zur Narkosetechnik 13

2.) Zur Todesursache spontan verstorbener Tiere 13

Seite

3.) Überlebenszeiten der Tiere im Vorversuch 13

4.) Serumpepsinogenkonzentrationen nach Streßexposition und vorherigem 20-stündigem Hungern 14

5.) Serumpepsinogenkonzentrationen nach Gastrektomie 15

6.) Blutglukosekonzentrationen bei Ratten nach Immobilisationsstreß ohne vorherige Nahrungskarenz 16

7.) Blutglukosekonzentrationen nach Streß und Nahrungskarenz 17

IV DISKUSSION

1.) Pepsinogenspiegel im Serum und Streßulcus 19

2.) Gastrektomie und Pepsinogenspiegel im Blut 22

3.) Streß und Blutglukosekonzentration im Serum 24

V ZUSAMMENFASSUNG 28

VI SCHRIFTTUM 31

VII ZUSAMMENSTELLUNG ALLER MESSWERTE 43

VIII TABELLEN 49

I. EINLEITUNG

I.1.) Geschichtliche Daten zum Pepsinogen und zu den Pepsinogenbestimmungsmethoden

Pepsinogen wird in den Hauptzellen des Magens synthetisiert (36,62).
Etwa 1% der sezernierten Pepsinogenmenge wird in das Serum abgegeben (44). Diese Menge wird nicht vom Darm aus rückresorbiert, sondern direkt an das Blut abgegeben. Dies konnte durch entsprechende Versuchsanordnungen bewiesen werden (23,54). Die Serumpepsinogenkonzentration soll unbeeinflußt bleiben von Nahrungszufuhr, Tageszeit, selektiver Vagotomie oder Atropingaben (26,29,36,37,45). Das in das Blut abgegebene Ferment wird durch die Nieren ausgeschieden (12,13,23,45,54,56). Aufgrund zahlreicher Schrifttumangaben wird ein möglicher Zusammenhang zwischen entzündlichen Magenschleimhauterkrankungen, Erosionen und Ulzera einerseits, sowie der Pepsinogenkonzentration im Blut andererseits, diskutiert (1,5,7, 14,23,24,26,28,34,36,37,41,42,43,44,45,48,71,81,85,35, 89). Bei Ratten führt die durch Immobilisation ausgelöste "Streßsituation" zu einer vermehrten Ausschüttung von ACTH und Katecholaminen (88). ACTH soll die Pepsinogenkonzentration im Blut erhöhen (37,84).
Die magenschleimhautschädigende Wirkung des Immobilisationsstresses ist seit langem bekannt (8,9,10,18,49,64, 72,76,82,86,88,92). Nach 24 stündiger Immobilisation beobachteten BRODIE et al. bei Ratten in 86% der Versuchstiere Ulzerationen der Magenschleimhaut (8). ROSSI et al. fanden bei 42 von 44 Tieren nach 20 stündigem Streß Magengeschwüre (64). Nach 25 Stunden Immobilisation konnten HÜBNER et al. bei dreiviertel der Versuchstiere Magenschleimhautläsionen feststellen (39). WIESENER beobachtete nach 24 stündigem Hungern und 4 Stunden Streß

eine Ulkusrate von 41% (92); DUMKE konnte mit gleicher Methodik bei 50% der Ratten Erosionen, beziehungsweise Ulzerationen der Magenschleimhaut erzielen (18). Nach 12 Stunden Immobilisation stellten SCHNOY et al. bei 33% der Versuchstiere Magenulzera fest (72).
SCHWANN beobachtete 1836, daß Magenschleimhautextrakte eine Proteinlösung in saurem Milieu verdauen (73). Er bezeichnete diesen Stoff als Pepsin (Pepsin, griech.: Verdauungsstoff).
Die gleiche proteolytische Aktivität wurde 1860 im Urin entdeckt (12). Es wurde angenommen, daß die eiweißandauende Fähigkeit des Urins mit der proteolytischen Aktivität des Pepsins identisch sei.
Das proteolytisch inaktive "Propepsin" oder "Pepsinogen" wurde 1881 von LANGLEY zuerst beschrieben (36). Er postulierte, daß die Granula der Hauptzellen Pepsinogen und nicht Pepsin enthalten (36).
Pepsin wurde 1932 von NORTHROP aus Rindermagensaft erstmals rein dargestellt (59). HERIOTT konnte 1938 Pepsinogen aus Magenschleimhaut vom Schwein kristallisieren (33).
SAXL beschrieb schon 1924 die proteolytische Aktivität des Serums bei Gesunden und bei verschiedenen Erkrankungen (69). Man versuchte unter Verwendung verschiedenster Methoden die fermentative Wirkung des Pepsins in vitro darzustellen. Da alle Proteasen Peptidbindungen hydrolytisch spalten, vermögen sie denaturierte Eiweißkörper zu verflüssigen und Milch zu koagulieren (2,62).
Einige Bestimmungsmethoden zielen darauf hin, dem Pepsin verschiedene Verbindungen als Substrat anzubieten.
SCHWANN beobachtete makroskopisch die Andauung von Fibrin oder gekochtem Eiweiß durch eine Pepsin enthaltende Lösung (73). Durch Messung der Viskositätsänderung einer Gelantine, Kasein oder Edestin-Lösung, versuchte man, auf die proteolytische Aktivität des Pepsins zu schließen (2,58,60).

UETE benutzte menschliche Serum-Proteine als Substrat für das Pepsin (83), ROBINSON und WHITE ließen eine saure Pepsinlösung auf p-Nirophenylsulfit einwirken und maßen spektrophotometrisch die Spaltprodukte (63). LOKEN et al. und KLOTZ et al. konnten mit J^{131} - markiertem Albumin als Substrat die proteolytische Wirkung des Pepsins messen (51,53).

Eine quantitative, gut reproduzierbare Methode wurde 1932 von ANSON und MIRSKY angegeben (3). Hierbei werden aromatische Aminosäuren, wie Tyrosin, durch die Endopeptidase Pepsin vom Hämoglobinmolekül abgespalten (3,4, 7). Die Menge an tyrosinähnlichen Aminosäuren wird photometrisch bestimmt (7). Die Empfindlichkeit dieser Methode erlaubt auch die Bestimmung geringster Pepsinmengen (31). Da diese Methode labortechnisch problemlos ist, entschlossen wir uns, die Pepsinogenkonzentration modefiziert nach ANSON und MIRSKY zu bestimmen (3,4, 34).

Allen Analysenmethoden, die Pepsinogen durch die peptische Aktivität des Pepsins zu quantifizieren versuchen, liegt die Tatsache zu Grunde, daß sich Pepsinogen autokatalytisch unterhalb von pH 6 mit einem Maximum der Umwandlungsgeschwindigkeit bei pH 2 in Pepsin umwandelt (2,7,62). Mit elektrophoretischen, chromatographischen und immunologischen Techniken versuchte man Pepsinogen, die proteolytisch inaktive Vorstufe des Pepsins, weiter zu spezifizieren (34,52,67,68,74,91).

SEIJFFERS et al. beschrieben 1963 drei verschiedene Pepsinogene,die sich chromatographisch aus Magenschleimhaut trennen ließen (74). Vier Pepsinogene konnten von KUSHNER et al. 1964 mit Hilfe elektrophoretischer und immunologischer Analysen dargestellt werden (52).

SAMLOFF fand 1969 acht verschiedene Proteasen in menschlicher Magenschleimhaut, davon zählte er sieben zu den Pepsinogenen (67). Mit Hilfe einer Radio-Immunologischen

Bestimmungsmethode konnte er 1974 quantitative Aussagen über das Pepsinogen I im menschlichen Serum machen (67). HIRSCH-MARIE und CONTE beschrieben ein Analysenverfahren für die Bestimmung von Pepsin und Pepsinogen mit Hilfe der Immunelektrophorese nach LAURELL und der Radial-Immundiffusion nach MANCINI (34).
Da die Hauptzellen der Magenschleimhaut die alleinige Quelle des Serumpepsinogen darstellen sollen (28,36,56, 71), war anzunehmen, daß diese proteolytische Aktivität im Serum nach Gastrektomie nicht mehr meßbar ist.
Es zeigte sich jedoch, daß eine nicht zu vernachlässigende "Basal-Pepsinogenkonzentration" im Serum verbleibt (37,56,81). Im Urin war dagegen nach Gastrektomie kein Pepsinogen mehr nachweisbar (13,23).

I.2.) Ziele der vorliegenden Untersuchungen

Folgende Ziele wurden mit der vorliegenden Arbeit verfolgt:

1) sollte das Verhalten des Pepsinogenspiegels im Blut unter Bedingungen des Immobilisationsstreß bei Ratten und bei Vorliegen von streßbedingten Magenschleimhautläsionen (Erosionen und Ulzera) überprüft werden,

2) sollte im Hinblick auf die zahlreichen Schrifttumsangaben über das Ansteigen des Blutglukosespiegels in Streßsituationen bei unseren Versuchstieren im Immobilisationsstreß die Blutglukosekonzentration gemessen werden. Es war anzunehmen, daß der erhöhte Blutzuckerspiegel als Parameter für die experimentell erzeugte Streßsituation verwendbar ist.

3) sollte im Hinblick auf die im Schrifttum diskutierte Korrelation zwischen Pepsinogenspiegel im Blut und Menge der Hauptzellen der Magenschleimhaut die Pepsinogenkonzentration im Blut der Versuchstiere in verschiedenen Zeitabständen nach Gastrektomie bestimmt werden.

II. MATERIAL und METHODIK

II.1.) Material

Als Versuchstiere dienten männliche Wistaratten des Stammes AF-Hannover von der Zuchtanstalt für Versuchstiere Dr. Hagemann. Für die Streß-Versuche verwendeten wir Ratten mit einem Gewicht von 200-240g, für die Gastrektomie-Versuche Tiere mit einem Gewicht von 250-280g. Die Tiere wurden vor Versuchsbeginn in Plastikboxen mit Maschendrahtdeckel gehalten.
Als Nahrung dienten ALTROMIN^{R}-Festfutter und Wasser ad libitum. Als Einstreumaterial wurden Weichholzspäne verwendet.
Die Immobilisation erfolgte in zylinderförmigen Drahtkäfigen (Länge 16cm, Bodendurchmesser 5,5cm).
Für die Gastrektomie mit nachfolgender ösophago-duodenaler Anastomose benutzten wir einen ca.30mm langen Polyäthylenschlauch mit einem Lumendurchmesser von 3mm (Infusionsbesteck der Fa.Braun-Melsungen). Für sämtliche Nähte verwendeten wir nicht resorbierbares atraumatisches Nahtmaterial (Eticon 4-0).
Als Prämedikation für die Narkose wurden Promethazin (ATOSIL^{R}) und Atropinsulfat (ATROPIN DROBENA^{R}) appliziert. Pentobarbital (NEMBUTAL^{R}) gaben wir intraperitoneal als Narcoticum.
Zum Entbluten wurden die Versuchstiere in Kopftieflage an einem Stativ fixiert.

II.2.) Methodik

II.2a Immobilisationsstreß:

Zur Immobilisation wurden die Tiere in frei hängende Drahtkäfige gesperrt.

II.2b Blutzuckerkonzentration nach Streßexposition

Insgesamt 73 Ratten wurden für diese Versuchsreihe verwendet. Vor der Streßexposition bekamen die Tiere Futter und Wasser ad libitum.
Für die Bestimmmung der Blutglukosekonzentration nach Streßexposition bildeten wir acht Gruppen. Die Tiere wurden nach 10 Minuten, 60 Minuten, 4 Stunden, 8 Stunden, 12 Stunden, 16 Stunden und 24 Stunden Immobilisationsstreß in Ätherinhalationsnarkose entblutet (s. Tab. I). Das gewonnene Blut wurde nach 20-30 Minuten zentrifugiert, das Serum entweder sofort oder nach ca. 24 stündiger Tiefkühlung bei -35°C weiterverarbeitet.

II.2c Blutglukosekonzentration nach 20 stündigem Hungern und Streßexposition

Insgesamt 81 Tiere wurden in sieben Gruppen geteilt und nach 10 Minuten, 60 Minuten, 4 Stunden, 6 Stunden, 8 Stunden und 12 Stunden Streß und vorherigem 20 stündigem Hungern entblutet (s. Tab. II).
Wasser gaben wir ad libitum. Um das Fressen von Kot oder Einstreumaterial zu verhindern, wurden je sechs bis sieben Tiere in Drahtkäfige umgesetzt. Der Boden dieser Käfige bestand ebenso wie die Wände und der Deckel aus Maschendraht, durch den die Kotpartikel hindurchfallen konnten.
Für die Blutzuckerbestimmung im Serum wurde bei beiden oben angegebenen Versuchsanordnungen die Glukose-Oxydase-Perid-Methode benutzt. Die im Serum enthaltene Glukose wird hierbei durch das spezifische Enzym Glukose-Oxydase zu Glukonolakton oxydiert, das in wäßriger Lösung in Glukonsäure übergeht. Das ebenfalls entstehende Wasserstoffperoxid oxydiert in Gegenwart von Peroxydase

2,2-Azino-di-(3-äthyl-benzthiazolinsulfonsäure-6-)-diammoniumsalz zu einer blaugrün gefärbten Verbindung, die mit Filter Hg 560 nm photometriert werden kann (89). Die Intensität dieses Farbstoffes ist der Glukosekonzentration im Serum proportional (70,89). Wir benutzten für die Untersuchungen eine käufliche Testkombination.

II.2d Pepsinogenaktivität im Serum nach Streßexposition

Insgesamt 56 Tiere wurden, in Gruppen aufgeteilt, nach 20 stündigem Hungern 4,6,8, und 12 Stunden immobilisiert. (s.Tab. III). Eine Gruppe mit insgesamt 16 Tieren wurde nicht immobilisiert, sondern nur 20 Stunden unter Nahrungskarenz gehalten. Eine weitere Gruppe von 14 Tieren wurde weder einer Nahrungskarenz, noch einem Immobilisationsstreß ausgesetzt.
Für die gesamte Versuchsreihe wurden somit 86 Ratten verwendet.
Im Serum dieser Ratten wurde die Pepsinogenaktivität bestimmt. Die zu geringen Blutmengen ließen hier nur stichprobenartig Doppelbestimmungen zu.
Wir benutzten die Methode nach ANSON und MIRSKY mit Hämoglobin als Substrat nach einer gering modifizierten Arbeitsvorschrift (3,4,7). Die Extinktion wurde mit dem Filter Hg 579 nm gemessen. (Photometer "EPPENDORF", Farbreaktion mit FOLIN-CIOCALTEUS Phenolreagenz, Fa. Merck). Eine Eichkurve mit verschiedenen Tyrosinkonzentrationen wurde mit (L(-)-Tyrosin, Fa. Merck, angelegt.
Wir inkubierten den Analysenansatz 20 Stunden bei 35,5°C. Wir setzten 0,25 ml Serum pro Analyse ein. Als Grundlage für die Änderung von Inkubationszeit und Serummenge nahmen wir die Untersuchungen von MIRSKY und von JØRGENSEN (45,56). Die Pepsinogenaktivität wird gemäß BERGMEYER in internationalen Einheiten angegeben (7). Das Serum wurde auch hier sofort verarbeitet, beziehungsweise 24 Stunden bei -35°C tiefgefroren.

II.2e Gastrektomie

Vorversuche (s. Tab. 5)

Insgesamt wurden 14 Tiere für Vorversuche zur Operationstechnik verwendet. Diese Tiere wurden bis zum Exitus ständig überwacht, die Reaktion der Versuchstiere protokolliert. Bei sieben Tieren wurde eine ösophago-duodenale Anastomose über einen Polyäthylenschlauch angelegt. Die weiteren sieben Tiere versorgten wir mit einer doppelten Ligatur des Ösophagus- und Duodenalstumpfes.
Die bei diesen Tieren auftretenden pathologisch-anatomischen Veränderungen wurden makroskopisch begutachtet. Es sollte die maximale Überlebenszeit mit und ohne Anastomose festgestellt werden.

Hauptversuch

Insgesamt 133 Ratten wurden für den Hauptversuch operiert. Dies war nötig, da 39% der Tiere vorzeitig ad exitum kamen. Zur Pepsinogenbestimmung wurden Seren von 13 Gruppen, insgesamt 78 Versuchstiere, verarbeitet (s. Tab.IV).

Die Tiere wurden nach 1--6--12--18--24--30--36--42--48--54--60--66--72 Stunden in oberflächlicher Ätherinhalationsnarkose durch Halsschnitt in Kopftieflage entblutet.

II.2f Operationsmethode bei Blindverschluß von Ösophagus und Duodenum

Alle Tiere erhielten als Prämedikation 0,0125 g Promethazin. Außerdem gaben wir 0,00025 g Atropinsulfat i.p., um die Schleimsekretion und den Tonus der Magen-Darm-Muskulatur herabzusetzen. Zur Flüssigkeitssubstitution applizierten wir präoperativ 2 ml Ringer Lösung s.c. un-

ter die dorsale Haut.
Für eine durchschnittlich einstündige Narkose erhielten die Tiere 0,050 g/kg Körpergewicht Pentobarbital-Natrium (22, 47,90).
Die Operation führten wir wie im Folgenden beschrieben aus (s. Abb. 6):
Zwei Zentimeter langer medialer Hautschnitt mit Skalpell. Durchtrennung der weiteren Schichten und Eröffnung des Abdomens dicht unter dem Processus xiphoideus. Umschlingung des cardianahen Ösophagus. Ligatur der großen Arterien. Freipräparation des Magens. Umschlingung des proximalen Duodenum ca. 3 mm postpylorisch; nach Blutstillung und doppelter Ligatur des duodenalen und ösophagealen Stumpf, Durchtrennung von Ösophagus und Duodenum. Anschließend wurde erst das Peritoneum und die Muskulatur, dann der Hautschnitt mit Knopfnähten verschlossen. Die Wunde wurde mit einem zirkulären Verband (Mullkompresse) abgedeckt.

II.2g Operationsmethode bei Anlegen einer ösophago-duodenalen Anastomose

Nach Eröffnung des Abdomens Darstellung der Cardia, danach Umschlingung des Ösophagus ca. 4 mm proximal des Mageneinganges; Quereinschnitt der ventralen Speiseröhrenwand mit einer Iridektomieschere; Einführung eines 30 mm langen Polyäthylenschlauches bis kurz über den Hiatus oesophagei, Freipräparation des Corpus ventriculi, Trennung von Ösophagus und Magen, nach Mobilisierung des Duodenums Einführung des Polyäthylenschlauches, Umschlingung beider Stümpfe und Fixierung durch Festziehen über dem Schlauch, zwei bis drei Adaptionsnähte (s. Abb. 7). Tiere, die 42 Stunden und länger überleben sollten, wur-

den mit Anastomose versorgt, die übrigen mit Blindverschluß von Ösophagus und Duodenum.

II.3.) Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte

1) nach dem H-Test von KRUSKAL und WALLIS (66)
2) nach dem U-Test von WILCOXON, MANN und WHITNEY[1] (32,66,87)

II.3a H-Test von KRUSKAL und WALLIS zum Vergleich mehrerer Stichproben (66)

Dieser Test, eine Verallgemeinerung des U-Testes, wurde 1952 von KRUSKAL und WALLIS entwickelt (66). Geprüft wird, ob die verwendeten Stichproben einer Grundgesamtheit entstammen, oder ob die Stichproben signifikant unterschiedlich sind. Wir setzten diesen Test zur statistischen Aufarbeitung der Versuchsreihe: "Pepsinogenkonzentrationen im Serum nach Immobilisationsstreß" ein.
Die graphische Darstellung der Versuchsergebnisse, d.h. der Serumpepsinogenkonzentrationen nach Streßexposition in mU gegen Immobilisationsdauer in Stunden aufgetragen, ließ erwarten, daß sämtliche Meßwerte einer Grundgesamtheit angehören, sich also nicht signifikant unterscheiden. Um dies statistisch zu belegen, wurden die Rangsummen aller Gruppenmeßwerte miteinander verglichen.

---

1) Für die Beratung bei der statistischen Auswertung danke ich Herrn Prof. Dr. med. Fuchs, Direktor des Instituts für Medizinische Statistik und Dokumentation der Freien Universität Berlin am Klinikum Steglitz.

II.3b U-Test von WILCOXON, MANN and WHITNEY (16,32,66,87)

Für die statistische Auswertung der anderen Versuchsreihen (Pepsinogenkonzentration im Serum bei Ratten mit Ulzera und Ratten ohne Ulzera, Pepsinogen im Serum nach Gastrektomie, Pepsinogen im Serum nach 20 stündigem Hungern und ohne Nahrungskarenz, Blutglukosekonzentration im Serum nach Immobilisationsstreß, Blutglukosekonzentration im Serum nach Immobilisationsstreß, Blutglukosekonzentration im Serum nach 20 stündiger Nahrungskarenz und nach Futteraufnahme ad libitum) wählten wir den U-Test von WILCOXON, MANN und WHITNEY für Vergleiche zweier unabhängiger Stichproben aus. Der U-Test ist wie der H-Test ein Rangtest (66,87). Hierbei wird jedem Meßwert, jede "Ranggröße", eine "Rangzahl" zugeordnet. Dies geschieht fortlaufend, der Höhe der individuellen Werte folgend. Bei gleichen Ranggrößen wird die Rangzahl aufgeteilt. Kommt ein Meßwert in seiner Höhe mehr als einmal vor (Bindung), wird die dazugehörige Rangzahl je nach Anzahl gleicher Werte aufgeteilt, die numerisch gleich großen Einzelwerte bekommen die mittlere Rangzahl.

Alle Rangtests haben eine relativ hohe asymptotische Effizienz und erfordern keine umfangreichen Berechnungen (66).

III. ERGEBNISSE

III.1.) Zur Narkosetechnik

Wir narkotisierten insgesamt 133 Tiere mit Pentobarbital-Natrium (0,050g/kg Körpergewicht). Drei Tiere reagierten einige Minuten nach intraperitonealer Applikation mit tonischen Krämpfen. Die Tiere kamen hierdurch jedoch nicht ad exitum, so daß die Narkose mit gleicher Dosierung ca. 24 Stunden später wiederholt werden konnte. Alle drei Tiere zeigten hierbei die gleiche Krampfsymptomatik und wurden für weitere Versuche nicht berücksichtigt.

III.2.) Zur Todesursache spontan verstorbener Tiere

Insgesamt 52 Versuchstiere verstarben vor Versuchsende. Die Todesursache bei den verstorbenen Ratten war, bis auf einige Tiere, die infolge massiver abdomineller Blutungen ad exitum kamen, respiratorische Insuffizienz infolge einer Sekretstauung durch Ösophagusobstruktionen. Bei stichprobenartig durchgeführten Obduktionen, fanden wir oft eine serofibrinöse, in Ausnahmefällen eine eitrige Peritonitis und umschriebene Nekrosen im Bereich des Operationsgebietes.

III.3.) Überlebenszeiten der Tiere im Vorversuch

Insgesamt 14 Tiere wurden für Vorversuche zur Ermittlung der maximalen Überlebenszeit verwendet. Sieben Tiere wurden mit Anastomose, sieben Tiere ohne Anastomose versorgt. Überlebenszeiten dieser Tiere sind in Tabelle V dargestellt. Diese 14 Versuchstiere wurden bis zu ihrem Tode ständig überwacht, ihr Verhalten protokolliert, insbesondere wurde auf spontane Miktion und Kotabgang postoperativ

geachtet. (s. Tab. 5)
Ohne Anastomose überlebte ein Tier 49,5 Stunden, mit Anastomose 114,5 Stunden.
Es interessierte bei diesen Versuchen nicht nur die maximale Überlebenszeit; es sollte insbesondere die Reaktion der Tiere auf eine Gastrektomie beobachtet werden. Weiterhin wollten wir prüfen, ob die von uns entwickelten Operationsmethoden generell anwendbar sind.
Es zeigte sich, daß die Versuchstiere weitaus längere Zeit, als für unsere Hauptversuche benötigt, überleben konnten.

III.4.) Serumpepsinogenkonzentrationen nach Streßexposition und vorherigem 20 stündigem Hungern

Die beim Immobilisationsstreß aufgetretenen Schleimhautläsionen ließen sich bis auf einen Fall nur im Drüsenmagen der Ratten nachweisen. Die Läsionen verteilten sich gleichmäßig auf Vorder- und Hinterwand, im Antrum fanden wir selten Ulzerationen. In keinem Falle traten Duodenalulzera auf. Diese Feststellung muß insbesondere im Zusammenhang mit der Höhe der Serumpepsinogegenwerte betont werden.
Nach 20 Stunden Nahrungskarenz ohne Immobilisationsstreß konnten wir bei 33% der Versuchstiere Magenulzera feststellen. Nach vier Stunden Streßexposition stieg die Anzahl der Ratten mit Geschwüren auf 42%. Bei einer Immobilisationsdauer von sechs und acht Stunden stellten wir bei jeweils 67% der Ratten Ulzerationen im Drüsenmagen fest. Nach 12 stündiger Streßdauer hatten 84% der Tiere Magengeschwüre. Diese Ergebnisse sind graphisch in Abb.1 dargestellt.
Die Serumpepsinogenkonzentrationen der Tiere, die lediglich 20 Stunden Hungern mußten, jedoch nicht immobilisiert wurden, unterschieden sich nicht signifikant von denen, die Nahrung ad libitum aufnehmen konnten. Allei-

niger Nahrungsentzug ergab also bei unseren Versuchen keine Veränderung der Pepsinogenkonzentration im Serum der Versuchstiere. Dieses Ergebnis stimmt mit den Beobachtungen anderer Untersucher überein (26,29).
Die Ratten mit Magenschleimhautulzerationen zeigten im Vergleich mit den Tieren ohne Magengeschwür ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Höhe des Serumpepsinogenspiegels. Nach zunehmender Streßdauer war bei den einzelnen Gruppen trotz einer Ulkusrate von 83% der Tiere kein Anstieg der Serumpepsinogenkonzentrationen zu beobachten.
Auch die in Abb. 2 dargestellte Korrelation zwischen Anzahl der Tiere mit Magengeschwüren und Höhe der peptischen Aktivität im Serum der Ratten zeigt eindeutig, daß keine gesetzmäßige Konzentrationsveränderung des Serumpepsinogens festzustellen ist.
Wir können zusammenfassend feststellen, daß

1) 20 Stunden Nahrungskarenz keinen Einfluß auf die Pepsinogenkonzentration im Serum haben,

2) auch bei Vorliegen experimenteller Streßulzera der Pepsinogenspiegel im Serum der Versuchstiere nicht signifikant verändert ist.

III.5.) Serumpepsinogenkonzentrationen nach Gastrektomie

Nach Entfernung des Magens bei den Versuchstieren konnten wir bereits nach einer Stunde einen signifikanten Abfall der Serumpepsinogenkonzentrationen beobachten. Die Aktivität verminderte sich von 0,655 mU auf 0,117 mU im arithmetischen Mittel. Im gesamten Beobachtungszeitraum von 72 Stunden nach Gastrektomie verhielten sich die Pepsinogenwerte untereinander nicht signifikant unterschiedlich. Bemerkenswert erscheint, daß auch bei unseren Versuchen eine dem Pepsinogen entsprechende peptische Aktivität

im Serum der Tiere nachweisbar bleibt. Vergleiche hierzu Abb. 3.

Zusammenfassend konnten wir feststellen:

1) 1 Stunde nach Gastrektomie fällt der Serumpepsinogenspiegel bei den Versuchstieren signifikant ab.

2) 6-72 Stunden nach Gastrektomie ist jedoch eine gleichbleibende aber geringe proteolytische Aktivität im Serum der Ratten nachweisbar.

III.6.) Blutzuckerkonzentrationen bei Ratten nach Immobilisationsstreß ohne vorherige Nahrungskarenz

Die Blutzuckerkonzentration betrug bei der Kontrollgruppe im artihmetischen Mittel 107 mg %. Der niedrigste Glukosewert wurde mit 78 mg % im Serum gemessen, der höchste mit 136 mg %. Nach zehnminütiger Immobilisation der Ratten stieg der Blutzuckergehalt im Serum um 31 mg %, verglichen mit den Werten der Kontrollgruppe im arithmetischen Mittel. Nach dem U-Test von WILCOXON, MANN und WHITNEY konnte die Nullhypothese verworfen werden; es ergab sich ein signifikanter Unterschied zu der Kontrollgruppe. Annähernd der gleiche Mittelwert in Höhe von 129,6 mg % wie nach zehnminütiger Streßexposition wurde nach einer Stunde Immobilisation erreicht. Auch nach 4 stündiger Streßexposition blieben die Werte gegenüber der Kontrollgruppe mit durchschnittlich 129 mg % erhöht.

Die Blutglukosekonzentration bei den Tieren, die acht Stunden immobilisiert wurden, waren mit durchschnittlich 64,5 mg % stark gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt. Abgesehen von einer leichten Erhöhung der Werte nach 12 Stunden Immobilisationsstreß auf 83,1 mg %, zeigte sich nach 16 bis 24 Stunden Streß ein stetiger Abfall der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration bis auf 42 mg % (s. Abb. 4).

Zusammenfassend ergibt sich also:

1) nach zehn Minuten Streßexposition ein bis zu vier Stunden anhaltender Blutglukoseanstieg,

2) bei 4 bis 24 Stunden Immobilisation mit Nahrungskarenz ein stetiger Abfall der Glukosekonzentration im Serum der Versuchstiere.

III.7.) Blutzuckerkonzentration nach Streß und Nahrungskarenz

Wir untersuchten nach 20 Stunden Nahrungskarenz und anschließendem Immobilisationsstreß den Blutzuckerspiegel.

Bei Ratten, die 20 Stunden hungern mußten, konnten wir eine durchschnittliche Glukosekonzentration von 59,8 mg % im Serum messen. Diese "Nüchtern"-Blutzuckerwerte lagen um fast 50 % unter den Werten von den Tieren, die Futter ad libitum bekamen.
Nach einer Streßexposition von 10 Minuten Dauer konnten wir einen durchschnittlichen Blutzuckergehalt von 72,7 mg % messen. Diese Werte sind zwar gegenüber denen der Kontrollgruppe erhöht, erwiesen sich jedoch als nicht signifikant unterschiedlich.
Nach 60 Minuten Immobilisationsstreß stieg der Blutzuckerspiegel auf einen durchschnittlichen Wert von 78 mg %. Dieser Wert lag bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % signifikant über dem der Kontrollgruppe.
Nach vier Stunden Immobilisation und vorherigem 20 stündigem Hungern fielen die Blutzuckerkonzentrationen bei den Versuchstieren signifikant gegenüber dem nach einer Stunde erreichten Wert auf 49,6 mg % im Mittel ab. Gegenüber der Kontrollgruppe waren erstmals die Werte nach 8 Stunden Streß und Nahrungskarenz signifikant erniedrigt, d.h. sie lagen deutlich unter den Glukosekonzentrationen, die nur nach 20 Stunden Nahrungskarenz ge-

messen wurden.
Nach 12 Stunden Immobilisationsstreß und einem Nahrungsentzug von 20 Stunden, insgesamt also einer Hungerzeit von 32 Stunden, zeigte die Serumglukosekonzentration schließlich nur noch einen Wert von durchschnittlich 39,5 mg %. Diese Konzentration ist signifikant gegenüber der Glukosewerte der Kontrollgruppe erniedrigt (P kleiner als 0.01) (s. Abb. 5).
Zusammenfassend ist festzustellen:

1) 20 Stunden Nahrungsentzug erniedrigt den Glukosespiegel im Serum der Ratten signifikant (P kleiner als 0.01),(arithmetischer Mittelwert nach 20 Stunden Hungern 59,8 mg %, bei Nahrung ad libitum Durchschnittswert 107 mg %),

2) 1 Stunde Immobilisationsstreß erhöht die Glukosewerte im Serum der Versuchstiere von durchschnittlich 59,8 mg % auf durchschnittlich 78 mg %. Diese Werte sind signifikant unterschiedlich (P kleiner als 0.01),

3) nach 20 stündigem Hungern und 12 Stunden Immobilisationsstreß, also einer Nahrungskarenz von insgesamt 32 Stunden fällt die Glukosekonzentration im Serum auf durchschnittlich 39,5 mg % signifikant gegenüber der Kontrollgruppenwerte ab (P kleiner als 0.01).

IV. DISKUSSION

IV. 1.) Pepsinogenspiegel im Serum und Streßulkus

Die ulzerogene Wirkung des Immobilisationsstreß bei der Ratte konnte an Hand unserer Untersuchungen bestätigt werden. Obwohl die Angaben über die Ulkushäufigkeit nach Immobilisation teilweise erheblich divergieren, bleibt die schleimhautschädigende Wirkung des Immobilisationsstreß unumstritten (1,8,9,10,11,18,21,25,27,39,49,64,72, 82,92).

Seitdem eine proteolytische Aktivität im Serum beschrieben wurde (28), wird die Frage diskutiert, inwieweit diese durch verschiedene Krankheiten, insbesondere durch Erkrankungen des Magens und des Duodenums beeinflußt wird (69). Bei megaloblastären Anämien infolge einer chronischen, atrophischen Gastritis werden meist erniedrigte Serumpepsinogenwerten gefunden (14,41,40,44,45,56,68, 72,81). ARAPAKIS verglich die bioptisch kontrollierte Ausdehnung atrophischer Gastritiden mit dem Serumpepsinogenspiegel und fand bei fortgeschrittener Atrophie der Magenschleimhaut niedrige Pepsinogenkonzentrationen im Blut (5).

Ähnlich erniedrigte Pepsinogenwerte werden auch nach subtotaler Gastrektomie beobachtet; auch hier wurde ein Rückgang der dem Pepsinogen entsprechenden proteolytischen Aktivität im Blut (37,85) und im Urin (57) gefunden.

Kaum meßbare Pepsinogenkonzentrationen hatten Patienten mit Magenkarzinomen, wobei allerdings nicht die Lokalisation und die Ausdehnung des Krebses beschrieben wurde (37,41,42,85). RONSKY und GRAY sehen in der Serumpepsinogenbestimmung eine Möglichkeit für die Differentialdiagnose des Magenkrebses und der Geschwürskrankheit (31, 65).

Das Ulcus duodeni wird von der Mehrzahl der Untersucher als Ursache einer erheblichen Steigerung der Pepsinogenkonzentration im Blut angesehen. Obwohl die Pathogenese weitgehend unklar ist, wird von allen Autoren ein hoher Serumpepsinogenspiegel gefunden (1,5,15,24,26,34,35,36, 37,41,42,45,48,56,57,71,81,80,85).

SPIRO und FUCIK halten das Vorliegen eines Ulcus duodeni bei hohen Serumpepsinogenkonzentrationen für wahrscheinlich (24,80,81).

Auch die Frage, ob Streß, beziehungsweise ACTH eine Erhöhung der Pepsinogenaktivität im Serum hervorrufen, wird unterschiedlich beantwortet. SHAPIRO et al. fanden nach intravenöser Infusion von ACTH oder Glukokortikoiden bei Katzen, Hunden, Ratten und auch beim Menschen keinen Anstieg des Serumpepsinogens (75). Die gleichen Ergebnisse wurden von anderen Untersuchern erzielt (20, 36, 37, 45, 57, 93).

VARRO konnte jedoch 2 Stunden nach einer einzigen ACTH-Injektion einen Anstieg der Serumpepsinogenkonzentration bis auf 149 % der Ausgangswerte bei gesunden Versuchspersonen feststellen (84). EARLE et al. und HOAR et al. konnten zwar im venösen Magenblut eine Erhöhung des Serumpepsinogens nach ACTH-Gabe finden, im peripheren Blut blieb jedoch die Steigerung der Werte aus (20, 37). Die von allen zitierten Untersuchern festgestellte Erhöhung der Serumpepsinogenkonzentration beim Ulcus duodeni wird beim Ulcus ventriculi oder einer Oberflächen-Gastritis selten festgestellt (5,15,24,26,34,35, 36,37,42,45,48,56,57,71,81,85).

Beim Ulcus ventriculi wird UROPEPSINOGEN von einigen Autoren mäßig, aber nicht signifikant erhöht gefunden (15,24,26,43).

GRAY et al. fanden im Urin bei gutartigen Magengeschwüren zwar niedrigere Pepsinogenwerte als beim Ulcus duodeni, jedoch höhere Konzentrationen als bei Kontrollgruppen (30).

Es zeigte sich hierbei eine starke Streuung der Pepsinogenwerte (30). Bei späteren Untersuchungen fand GRAY unter Auswertung eines größeren Patientenkollektives signifikant erhöhte Pepsinogenkonzentrationen im Urin Magengeschwürskranker (31). KEHREL und SCHMIDT verwandten bei ihren Untersuchungen zur chronischen Oberflächengastritis ein von ihnen modifiziertes Analyseverfahren nach MIRSKY's Methode mit Hämoglobin als Substrat für die UROPEPSINOGEN-Bestimmung und für die SERUMPEPSINOGEN-Bestimmung (48). Diese am häufigsten benutzte Bestimmungsmethode von ANSON und MIRSKY (3) wird, trotz Anwendbarkeit spezifischerer, jedoch aufwendigerer Analysenverfahren für Blut und Urinuntersuchungen nach wie vor eingesetzt (7,53).

Bei der Betrachtung der SERUMPEPSINOGENKONZENTRATIONEN beim Ulcus ventriculi wurden gegensätzliche Beobachtungen gemacht (1,24,35,37,41,45,48).

Bei dem von uns angewandten Versuchsmodell des Immobilisationsstreß mit ausschließlich akuten Ulzera der Magenschleimhaut konnten wir im Vergleich zu Kontrollgruppen keine signifikante Änderung der Serumpepsinogenwerte feststellen.

Die Untersuchungen von SPIRO et al. zeigten beim Ulcus duodeni, Ulcus ventriculi und Carcinoma ventriculi ein Überlappen sämtlicher Pepsinogenwerte im Serum (81), so daß die Pepsinogenanalyse im Blut nur mit Vorbehalt für differentialdiagnostische Überlegungen eingesetzt werden können. Die Beobachtung zahlreicher Autoren, daß das Ausmaß einer Schleimhautschädigung des Magens den Serumpepsinogenspiegel nicht beeinflussen soll (1,24, 35,41), steht im Gegensatz zu anderen Beispielen aus der klinischen Enzymologie (17,77). Ein Zusammenhang zwischen Anzahl der erosiven Schleimhautveränderungen und Höhe des Pepsinogenspiegels ließ sich jedoch nicht nachweisen (1).

HIRSCHOWITZ konnte nur bei zwei von 15 Patienten mit Ulcus ventriculi signifikant höhere Blutpepsinogenkonzentrationen messen (35). Bei bioptisch gesicherter Oberflächengastritis wurden gegenüber einer Kontrollgruppe 30 % höhere Serumpepsinogenkonzentrationen gefunden (48). Mit einer polarographischen Methode fanden sich bei 31 Patienten mit Magengeschwüren keine signifikant unterschiedlichen Werte im Serum gegenüber einer Kontrollgruppe (24). Auch JANOUSEK beobachtete bei Patienten mit Magengeschwüren eine große Streuung der Pepsinogenaktivität im Serum, einen signifikanten Unterschied zu Kontrollgruppen konnte nicht festgestellt werden (41).
Wir schließen uns aufgrund der von uns erarbeiteten Ergebnisse der Meinung FUCIK's an, der der Serumpepsinogenanalyse in der Diagnostik des Magengeschwürs keine Aussagekraft beimißt (24).

IV.2.) Gastrektomie und Pepsinogenspiegel im Blut

Da die Hauptzellen der Magenschleimhaut den Hauptort der Pepsinogensynthese darstellen, hat man gefolgert, daß nach Entfernung des Magens die Aktivität dieses Enzyms im Blut abfallen und schließlich nicht mehr meßbar sein würde. Im Urin wird von allen zitierten Untersuchern nach totaler Gastrektomie keine Pepsinogenaktivität mehr gefunden (13,30,34,43). Auch mit spezifischeren immunologischen Untersuchungsmethoden konnte keine peptische Aktivität im Urin festgestellt werden (34). Nach subtotaler Magenresektion fanden sich stark erniedrigte Uropepsinogenwerte (30).
Ein völliges Fehlen von Pepsinogen, wie es im Urin von gastrektomierten Patienten oder Versuchstieren gefunden wird, ist im Serum nicht zu beobachten.

Nach subtotaler Magenresektion waren die Serumpepsinogenwerte stark erniedrigt (35,37,80,81). Unsere Beobachtung, daß nach totaler Gastrektomie zwar ein Abfall der Serumpepsinogenkonzentration festzustellen ist, ein völliges Verschwinden jedoch nicht eintritt, wurde von den zitierten Untersuchern ebenfalls mitgeteilt (11,20, 35,37,56,68,80).

Für diese verbleibende "Restaktivität" des Pepsinogens im Serum werden verschiedene Ursachen diskutiert:

1) mit dem Pepsinogen entwickeln auch andere Proteasen bei gleichem pH peptische Aktivitäten (56,80). Gegen diese Annahme spricht jedoch, daß nach Entfernung des Magens mit immunologischen Methoden spezifisch Pepsinogen im Serum nachgewiesen werden konnte (68).

2) Als Ursache für das mit radioimmunologischen Methoden nachgewiesene Pepsinogen I wird heterotope Magenschleimhaut angesehen (68). Diese Feststellung erscheint wahrscheinlich, nachdem HOEDEMAKER in 33 % von 158 untersuchten Fällen heterotope Magenschleimhaut im Duodenum fand (38). Ähnliche Beobachtungen wurden von anderen Untersuchern mitgeteilt (6,46). Versprengte Magenschleimhaut im übrigen Gastrointestinaltrakt erscheint auch uns als wahrscheinliche Ursache für die verbleibende Pepsinogenaktivität im Serum nach Gastrektomie. Ungeklärt bleibt allerdings die Tatsache, daß im Urin nach Entfernung des Magens kein Pepsinogen mehr nachweisbar sein soll. Die Ursache hierfür könnte in einer unterschiedlichen Nierengängigkeit der Pepsinogene liegen, da SAMLOFF und LIEBMANN nur Pepsinogen I im Serum gastrektomierter Patienten nachweisen konnte (68).

3) Die Pepsinogenaktivität in Leukozyten, wenn auch in ihrer Quantität gering, könnte von Bedeutung sein (35). Da bei unseren Untersuchungen lediglich Serum zur Analyse eingesetzt wurde, konnte eine Pepsino-

genkonzentration in weißen Blutzellen keinen Einfluß auf die von uns gemessenen Aktivitäten haben.

IV.3.) Streß und Blutglukosekonzentration im Serum

Wir überprüften die Glukosekonzentration im Serum bei Ratten, die ohne Nahrungskarenz und nach 20 stündigem Hungern einem verschieden langen Immobilisationsstreß ausgesetzt wurden. Bei Kontrollgruppen ohne Streßexposition fanden wir bei Nahrungsaufnahme ad libitum eine durchschnittliche Blutglukosekonzentration von 107 mg %. Dieser Wert liegt über dem von JUNG angegebenen Blutglukosenormalwerten für Wistarratten (47). KLINGER et al. fanden hingegen bei Wistarratten nach 16 stündigem Fasten, Äther-Narkose und Dekapitation eine durchschnittliche Blutglukosekonzentration von 130 mg % (50).
Leider wurde bei den zitierten Untersuchern nicht näher auf die benutzte Methode für die Blutzuckerbestimmung eingegangen. Auf unterschiedliche Blutglukosewerte bei verschiedenen Analysemethoden wies SCHMIDT hin (70).
Er betont weiterhin, daß Glukose spezifisch nur mit der auch von uns benutzten Glukoseoxydase/Peroxydase Reaktion und der Hexokinase/Glukose-6-Phosphat-dehydrogenase Reaktion möglich ist (70, 89).
KLINGER et al. weisen darauf hin, daß auch die Blutentnahmetechnik einen großen Einfluß auf die gemessenen Blutglukosewerte hat (50). So sollen die Blutzuckerwerte je nach Entnahmetechnik zwischen 96 mg % und 134 mg % schwanken (50).
Nach einer leichten Äthernarkose sollen die Blutglukosewerte um 20 % erhöht sein (50). Da bei unseren Versuchen sämtliche Tiere in Äthernarkose getötet wurden, könnte sich somit eine Erklärung für die von uns gefundenen höheren als bei JUNG angegebenen Blutglukosewerte ergeben (47).

Nach 20 stündiger Nahrungskarenz fanden wir eine durch-

schnittliche Blutglukosekonzentration von nur 59,8 mg %. Der Wert lag somit signifikant unter dem der Kontrolltiere. Die Abweichung der individuellen Werte war bei den Tieren nach 20 Stunden Fasten nicht so ausgeprägt, wie bei den Tieren ohne Hungern. So schwankten die Blutzuckerwerte nach 20 stündigem Fasten zwischen 45 mg % und 77 mg %. Ohne Nahrungskarenz lagen die Werte zwischen 78 mg % und 136 mg %. Demnach sind, wie auch bei anderen Analysen im Bereich der klinischen Enzymologie, die Nüchternblutglukosewerte für Vergleichsuntersuchungen geeigneter.

Nach zehnminütigem Immobilisationsstreß waren die Blutglukosekonzentrationen bei unseren Untersuchungen bereits signifikant erhöht (P kleiner als 0,01). Die Konzentration war durchschnittlich um 31 mg % höher als die Werte einer Kontrollgruppe ohne Immobilisation und Nahrung ad libitum. Zwischen 4 und 24 Stunden Streßexposition ohne Nahrungskarenz fielen die Glukosewerte im Mittel bis auf 42 mg % ab.

Die Erhöhung der Blutglukosekonzentration infolge von Streßsituationen ist seit langem bekannt (61,78). Pathogenetisch werden verschiedene Mechanismen diskutiert. Nach KLINGER et al. stellt eine Hyperglykämie ein Hinweis für verschiedene Streßsituationen dar (50). Die Blutzuckererhöhung soll durch einen erhöhten Sympatikotonus mit verstärkter Katecholaminausschüttung herbeigeführt werden (50,2). FROHMAN und BERNARDIS fanden 10-15 Minuten nach Stimulation des ventro-medialen Hypothalamus, der sogenannten sympathischen Zone, einen schnellen Plasma-Glukose Anstieg bei Ratten ohne Nahrungskarenz (22).

Isolationsstreß soll die Hypophysen-Nebennierenrinden- und Schilddrüsenaktivität steigern (88). Eine erhöhte ACTH-Freisetzung durch Reizung des Hypothalamus soll eine Hyperglykämie hervorrufen; verschiedene Untersucher

fanden nach Stimulation des Hypothalamus eine erhöhte 17-Hydroxycorticoidkonzentration im Plasma (22,55,79, 94,95).
STERN et al. konnten nach Immobilisationsstreß ein erhöhtes Nebennierengewicht verbunden mit einer vermehrten Nebennierenrindensteroidausschüttung bei Versuchstieren nachweisen (82). KLINGER et al. konnten feststellen, daß bei Wistar-Ratten nach Exstipation der Nebennieren eine Hyperglykämie durch Streßsituationen nicht mehr auszulösen ist (50).
DUNER postulierte das Vorhandensein eines Rezeptors im Bereich des Hypothalamus, der für die Blutzuckerkonzentrationen empfindlich sei (19).
Alle drei diskutierten Mechanismen der Blutglukoseerhöhung, d.h. erhöhte Katecholaminausschüttung, Reizung von Anteilen des Hypothalamus mit konsekutiver Erhöhung der ACTH Ausschüttung und die vermehrte Abgabe von Nebennierenrindensteroiden führen zu einem Ansteigen der im Plasma oder Serum meßbaren Glukosekonzentration.

Adrenalin aktiviert die Glykogenolyse im Leberparenchym, der Gehalt an Phosphorylase a ist vermehrt. Der Blutglukoseanstieg hierdurch ist kurzfristig, da er an die Leberglykogenreserven gebunden sein soll (22,62).
Die Steroidhormone der Nebennierenrinde bewirken eine gesteigerte Gluconeogenese aus Aminosäuren, der Gehalt an Pyruvat-Carboxylase und Fructose-1,6-diphosphatase ist in der Leber erhöht. Weiterhin setzen diese Hormone die Glukoseutilisation im Muskel herab, es resultiert eine Blutglukoseerhöhung im Serum (62).
ACTH bewirkt eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels über die Aktivierung der Corticoid-Ausschüttung der Nebennierenrinde (62).
Da während einer Streßsituation die Katecholaminausschüttung erhöht sein soll (50,62), Isolationsstreß die Hypophysen-Nebennierenrindenaktivität steigern soll (88),

nach Stimulation des Hypothalamus eine erhöhte 17-Hydroxycorticoidkonzentration im Plasma gefunden wurde (22,55,79,94,95), und nach Immobilisationsstreß eine erhöhte Nebennierenrindensteroidausschüttung beobachtet worden ist (82), stimmt der bei unseren Untersuchungen über die Auswirkungen des Immobilisationsstresses auf den Blutglukosespiegel beobachtete Anstieg der Serumglukosewerte mit den Ergebnissen anderer Untersucher überein.

V. ZUSAMMENFASSUNG

1.) Ziel dieser Arbeit war es, das Verhalten des Serumpepsinogenspiegels im Immobilisationsstreß zu überprüfen, und mögliche Beziehungen des Serumpepsinogens zu streßbedingten Magenschleimhautläsionen zu untersuchen. Weiterhin sollte die Pepsinogenkonzentration im Serum von gastrektomierten Versuchstieren gemessen werden. Schließlich überprüften wir den Serumglukosespiegel während des Immobilisationsstresses.

2.) Die als Versuchstiere verwendeten Wistar-Ratten wurden zum Zwecke der Immobilisation in röhrenförmige Drahtkäfige gesperrt. Nach verschieden langen Zeiträumen wurden die Tiere nach Ätherinhalationsnarkose in Kopftieflage entblutet. Der Magen wurde zur morphologischen Untersuchung entnommen, aufgespannt und mit dem Lupenmikroskop auf Schleimhautläsionen untersucht. Das Serum wurde zur Pepsinogen- und Glukosebestimmung verwendet. Die Glukosebestimmung erfolgte mit der GOD-Perid Methode, die Pepsinogenanalyse nach den Angaben von ANSON und MIRSKY mit Rinderhämoglobin als Substrat.

3.) Zur Gastrektomie wurden zwei Methoden erarbeitet. Eine einfachere Methode mit Kontinuitätstrennung zwischen Ösophagus und Duodenum wurde bei Tieren angewendet, die nur kurze Zeit überleben sollten; eine aufwendigere Methode mit Anlegung einer ösophago-duodenalen Anastomose über einen Polyäthylenschlauch diente zur Erzielung längerer Überlebenszeiten bis zu 114,5 Stunden.

4.) Die Versuchsergebnisse wurden mit dem H-Test von KRUSKAL und WALLIS oder mit dem U-Test von WILCOXON, MANN und WHITNEY statistisch ausgewertet.

5.) Es zeigte sich, daß 20 Stunden Nahrungskarenz die Serumpepsinogenkonzentration gegenüber Tieren, die Nahrung ad libitum bekamen, nicht signifikant verändert. In Übereinstimmung mit anderen Untersuchern konnten wir feststellen, daß bei Vorliegen experimenteller Streßulzera der Pepsinogenspiegel der Tiere nicht signifikant verändert ist. Daraus ergibt sich, das Pepsinogenbestimmungen im Serum keine Aussagekraft über das mögliche Vorliegen von Magenschleimhautläsionen zukommt. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit Ergebnissen klinischer Untersuchungen.

6.) Die Versuchsreihe zur Bestimmung der Serumpepsinogenkonzentration nach Gastrektomie zeigte, daß der Pepsinogenspiegel eine Stunde post operationem signifikant abfällt, 6-72 Stunden nach Entfernung des Magens jedoch immer noch eine dem Pepsinogen entsprechende proteolytische Aktivität im Serum der Versuchstiere meßbar bleibt. Diese Feststellung steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren.

7.) Der Immobilisationsstreß führt schon nach 10 Minuten ohne vorherige Nahrungskarenz zu einem bis vier Stunden anhaltenden signifikanten Blutglukoseanstieg.

8.) Nach vier Stunden bis zu 24 Stunden Immobilisation sahen wir einen stetigen Abfall der Glukosekonzentration im Serum der Versuchstiere.

9.) Nach 20 stündigem Hungern und anschließender einstündiger Immobilisation konnten wir signifikant höhere Blutglukosewerte gegenüber der Tiergruppe, die nur 20 Stunden hungerte, beobachten.

10.) Die blutzuckererhöhende Wirkung einer Streßsituation ist von klinischer wie auch tierexperimenteller Seite beschrieben worden. Die von uns erarbeiteten Befunde zeigen, daß auch die einfache Immobilisation zu einer Erhöhung der Glukosekonzentration führt und diese somit als Parameter für eine Streßsituation verwendet werden kann.

VI. SCHRIFTTUM

1) Ader, R.; Beels, C.C. and Tatum, R.: Blood pepsinogen and gastric erosions in the rat.J.amer.psychosom.Soc.22:1-12 (1960).

2) Ammon, R. und Myrbäck, K.: Fermente (Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1959) p.246-259.

3) Anson, M.L. und Mirsky, A.E.: The estimation of pepsin with hemoglobin. J.gen.Physiol.16: 59-63 (1932).

4) Anson, M.L.: The estimation of pepsin, trypsin, papain and cathepsin with hemoglobin. J.gen.Physiol. 22:79-89 (1939).

5) Arapakis, G.: Claxia tou pepsinogen tou orou. Nosokomiaka chron. 25:690-692 (1963).

6) Belber, J.P. und Musick, R.: Ectopic gastric mucosa in the duodenum. Gastroenterology 58:1063 (1970).

7) Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse; 2. Aufl., p.963-966 (Verlag Chemie, Weinheim/ Bergstr. 1970).

8) Brodie, D.A. und Hanson, H.M.: A study of the factors involved in the produktion of gastric ulcers by the restraint technique. Gastroenterology 38:353-360 (1960).

9) Brodie, D.A.: Ulceration of the stomach produced by restraint in rats. (Gastroenterology 43:107-109 (1962).

10) Brodie, D.A.; Marshall and Moreno, O.M.: Effect of restraint on gastric acidity in the rat.Amer. J.Physiol. 202:812-814 (1962).

11) Brodie, D.A.: Experimental peptic ulcer. Gastroenterology 55:125-134 (1968).

12) Brücke, E.: Beiträge zur Lehre von der Verdauung. Sitzungsber. Akad.Wissen., Math.-naturw. Cl. 37: 131-184 (1859).

13) Bucher, G.R. und Ivy, A.C.: Disapperance of uropepsin from the urine of gastrectomized cats. Amer. J.Physiol. 150:415-419 (1947).

14) Chinn, A.: Studies on a blood serum proteolytic enzyme with particular reference to gastric secretory function.Gastroenterology 25:14-23 (1953).

15) Cubberley, D.A.; Dagradi, A.E.; Carne, H.O. and Stempien, S.J.: Uropepsin exceretion in gastroduodenal disease. Gastroenterology 28:80-87 (1955).

16) Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen, 7.Auflg. Geigy AG Basel (1968) p.9-199.

17) Dulce, H.-J.: Klinisch-chemische Diagnostik, Urban + Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1970) p. 66-85.

18) Dumke, K.; Grosse, G.; Niedobitek, F. und Schmidt, E.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur kombinierten ulcerogenen Wirkung von Alkohol und Streß bei der Ratte. Gastroenterologie 13: 334-342 (1975).

19) Dunér, H.: The influence of the blood glucose level on the secretion of adrenaline and noradrenaline from the suprarenal.Acta physiol.scand.28 suppl. 102:1-77 (1953).

20) Earle, A.S. and Hoar, C.S.: Experimental studies on blood pepsinogen. Surgery 43:583-593 (1958).

21) Evert, G.; Niedobitek, F. und Schmid, E.: Ulcerogene Kombinationseffekte von emotionellem Streß und Koffein bzw. Bohnenkaffee im Tierversuch. Gastroenterologie 9:94-97 (1971).

22) Frohman, L.A. and Bernardis, L.L.: Effect of hyothalamic stimulation on plasma glucose, insulin, and glucagon levels. Amer.J.Physiol.221:1596-1603 (1971).

23) Frouin, A.: Sur l'origine et le lieu de résorption de la pepsine urinaire. Compt.Rend.Soc.d.Biol. 56:204-206 (1904).

24) Fuĉik, M.; Ronský, R. und Skála, I.:Die Bestimmung der Pepsinaktivität im Magensaft, Serum und Urin bei Patienten mit Geschwürskrankheit. Gastroenterologia 93:79-86 (1960).

25) Gerety, D.C. and Guth, P.H.: Restraint-induced Gastric erosions.Digestive Diseases 17:1012-1018 (1972).

26) Goidsenhoven, G.v.; Wilkoff, L. and Kirsner, J.B.: Serum and urine pepsinogen and gastric pepsin. Gastroenterology 34:421-435 (1958).

27) Goldman, H. and Rosoff, C.B.: Pathogenesis of acute gastric stress ulcers.Amer.J.Path.52:227-243 (1968).

28) Gottlieb, E.: Untersuchungen über die Pro-Pepsinmengen in Blut und Harn. Skand.Arch. für Physiol 46:1-50 (1924).

29) Gray, S.J.;Ramsey,C.; Reifenstein, R.W. and Benson, J.A.: The significance of hormonal factors in the pathogenesis of peptic ulcer.Gastroenterology 25:156-172 (1953).

30) Gray, S.J.; Ramsey, C.G. and Reifenstein, R.W.: Clinical use of the urinary uropepsin determination in medicine and surgery.New Engl. J.med.251:835-843 (1954).

31) Gray, S.J.; Ramsey, C.G.; Reifenstein, R.W. and Krakauer, L.J.: An evaluation of the urinary uropepsin excretion in ditinguishing benign from malignant gastric ulcer. Gastroenterology 29:641-652 (1955).

32) Harter, H.L. and Owen, D.B.: Selected Tables in Mathematical Statistics. Vol 1 Markham Chicago 1970 p.171-174 und p.177-236.

33) Herriott, R.M.: Isolation, Crystallization, And Properties Of Swine Pepsinogen, J.Gen.Physiol. 21:501-540 (1938).

34) Hirsch-Marie, H. and Conte, M.: Immunochemical Quantitation of Pepsin and Pepsinogen. Digestion 3:338-349 (1970).

35) Hirschowitz, B.I: Pepsinogen in the blood. J.Laborat. Clin.Med.46:568-579 (1955).

36) Hirschowitz, B.I.: Pepsinogen: its origins, secretion and excretion.Physiol.Rev. 37:475-511 (1957).

37) Hoar, C.S. and Browning, J.R.: Plasma pepsinogen in peptic ulcer disease and other gastric disorders. New Engl.J.med.255:154-158 (1956).

38) Hoedemacker, P.J.: Heterotopic gastric mucosa in the duodenum.Digestion 3:165-173 (1970).

39) Hübner, G.; Klein, H.J. und Eder, M.: Feinstrukturelle Untersuchungen am Rattenmagen während eines akuten durch Zwangshaltung ausgelösten Stress. Verh.Dtsch.Ges.Path. 386-392 (1970).

40) Janoušek, S.; Kroulíková, J. und Mališ, F.: Polarografická studie o autoproteolytické trávicí schopnosti okyseleného sera a její změně u perniciosní anemie.Cas.Lék.čes.94:83-89 (1955).

41) Janoušek, S.; Herfort, K. und Skachová, J.: Diagnostická cena určení pepsinogenu v seru u vředove nemoci a rakoviny žaludku. Universitas Carolina medica suppl.2, seesio sec. facultatis med. scient.:409-418 (1956).

42) Janoušek, S.;Herfort, K. und Skachová, J.: Weitere Erfahrungen über den Serumpepsinogenspiegel bei der Geschwürskrankheit und bei Magenkrebs. Cs.gastroent.11:167-168 (1957).

43) Janowitz, H.D.; Levy, M.H. and Hollander, F.: The diagnostic significance of urinary pepsinogen excretion in diseases of the upper gastro-intestinal tract. Amer.J.med.Sci.220:679-682 (1950).

44) Janowitz, H.D. and Hollander, F.: The exocrine-endocrine partition of enzymes in the digestive tract. Gastroenterology 17:591-593 (1951).

45) Jørgensen, M.B.: Pepsinogen in blood and urine. Munksgaard, Copenhagen (1961).

46) Johansen, A.A. and Hansen, O.H.: Macroscopically demonstrable heterotopic gastric mucosa in the duodenum. Scand, J.Gastroenterol.8:59-63 (1973).

47) Jung, S.: Grundlagen für die Zucht und Haltung der wichtigsten Versuchstiere.p.226-223 (Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1962).

48) Kehrel, H. und Schmidt, H.: Untersuchungen mit einer modifizierten Bestimmung von Pepsinogen im Serum und Urin zur intraindividuellen Konstanz und Beziehung zur Histologie der Magenschleimhaut. Dtsch.Z.Verdau.-u.Stoffwechselkr.28: 7-12 (1968).

49) Klein, H.J.; Gheorghiu, Th.; Hübner, G. und Eder, M.: Zur Pathogenese stressbedingter Magenulcera. Virchows Arch.Abt.A Path.Anat.352:195-208 (1971).

50) Klinger, W.; Kersten, L. und Mehlhorn, G.: Der Einfluß der Blutentnahmetechnik auf die Höhe des Blutzuckers und der Lebergesamtglukose bei Wistar-Ratten und Agnes-Bluhm-Mäusen (Jena). Festlegung von Normwerten. Zschr.Versuchstierk. 6:35-47 (1965).

51) Klotz, A.P.; Duvall, M.R.: The lavoratory determination of pepsin in gastric juice with radioactive iodinated albumin.J.Lab.and Clin.Med. 50:753-757 (1957).

52) Kushner, I.; Rapp, W. and Burtin, P.: Electrophoretic and immunochemical demonstration of the existence of four human pepsinogens. J.clin. Invest.43:1983-1993 (1964).

53) Loken, M.K.; Terrill, K.D.; Marvin, J.F. and Mosser, D.G.: Comparative studies of three methods for measuring pepsin activity.J.gen.Physiol. 42:251-258 (1959).

54) Matthes, M.: Ueber die Herkunft der Fermente im Urin. Arch.exper.Path.u.Pharmakol.49:107-113 (1903).

55) Mason, J.W.: Plasma 17-Hydroxycorticosteroid response to hypothalamic stimulation in the conscious rhesus monkey.Endocrinology 63:403-411 (1958).

56) Mirsky, A.; Futterman, P.; Kaplan, S. and Broh-Kahn, R.H.: Blood plasma pepsinogen.J.Lab.and clin. Med.40:17-26 (1952).

57) Mirsky, I.A.: Etiology of duodenal Ulcer.Am.J.Digest. Dis.3:285-314 (1958).

58) Northrop, J.H. and Hussey, R.G.: A Method For The Quantitative Determination Of Trypsin And Pepsin. J.Gen.Physiol.5:353-358 (1923).

59) Northrop, J.H.: Crystalline Pepsin.J.Gen.Physiol. 16:33-40 (1932).

60) Northrop, J.H.: Pepsin activity units and methods for determining peptic activity. J.Gen.Physiol. 16:41-58 (1932).

61) Porte, D. and Robertson, R.P.: Control of insulin secretion by catecholamines, stress, and the sympathic nervous system.Fed.Proc.32:1792-1796 (1973).

62) Rapoport, S.M.: Medizinische Biochemie; 5.Aufl., p.412,413,653,793,392-405 (VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin 1969).

63) Robinson, L.A. and White, T.T.: A spectrophotometric method for the analysis of pepsin.Gastroenterology 58:798-800 (1970).

64) Rossi, G.; Bonfils, S.; Lieffogh, F. et Lambling, A.: Technique nouvelle pour produire des ulcérations gastriques chez le Rat blanc: l'ulcère de contrainte.Sociétéde Biologie,séance du 8 décembre 1956,p.2124-2126.

65) Ronský,R.; Skála, I.; Buriánek, J. und Jablonská, M.: Die Bestimmung des Serumpepsinogens bei Kranken mit Leberzirrhose. Gastroenterologia 91:71-76 (1959).

66) Sachs, L.: Angewandte Statistik, 4. Aufl. (Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1973).

67) Samloff, M.: Slow moving protease and the seven pepsinogens. Gastroenterology 57:659-669 (1969).

68) Samloff, M.; and Liebman, W.M.: Radioimmunoassay of group I pepsinogens in serum.Gastroenterology 66:494-502 (1974).

69) Saxl, P.: Zur Kenntnis der proteolytischen Enzyme im Serum Gesunder und Kranker. Bln.Klin.Wochenschr. 18:824-825 (1914).

70) Schmidt, F.H.: Enzymatische Methoden zur Bestimmung von Blut- und Harnzucker unter Berücksichtigung von Vergleichsuntersuchungen mit klassischen Methoden. Internist 4:554-559 (1963).

71) Schmidt, H. und Kehrel, H.: Zur Methodik der Pepsinogenbestimmung im Serum und Urin. Z.klin.Chem. u.klin.Biochem.5:123-126 (1967).

72) Schnoy, N.; Dröszus, J.U.; Niedobitek, F. und Schmid, E.: Die Wirkung einmaliger und wiederholter Nikotingaben auf die Magenschleimhaut der Ratte im Immobilisationsstress. Z. Gastroenterologie 13:445-451 (1975).

73) Schwann, T.: Ueber das Wesen des Verdauungsprocesses Poggendorff Ann.d.Physik u.Chemie 38:358-364 (1836).

74) Seijffers, M.J.; Segal, H.L. and Miller, L.L.: Separation of pepsin I, pepsin IIA, pepsin IIB, and pepsin III from human gastric mucosa. J.Amer.Physiol. 205:1099-1105 (1963).

75) Shapiro, A.P.; Melhado, J. and Fox, A. and Lamm, J.: Effect of stimulation of adrenal cortex on blood pepsinogen in animals and man.Proc.Soc. Exper.Med.and Biol. 93:334-338 (1956).

76) Shay, H.; Komarov, S.A.; Fels, S.S.; Meranze, D.; Gruenstein, M. and Siplet, H.: A simple method for uniform production of gastric ulceration in the rat. Gastroenterology 5:43-61 (1945).

77) Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie, 3. Auflg. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1976) p. 177-195.

78) Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie, 3. Auflg. Georg Thieme Verlag Stuttgart (1976), p. 289-290.

79) Smith, G.P. and McHugh, P.R.: Gastric secretory response to amygdaloid or hypothalamic stimulation in monkeys. Amer.J.Physiol. 213:640-644 (1967).

80) Spiro, H.M.; Ryan, A.E. and Jones, Ch.M.: The relation of blood pepsin to gastric secretion with particular reference to anacidity and achylia. Gastroenterology 30:563-579 (1956).

81) Spiro, H.M.; Ryan, A.E. and Jones, M.: Utility of blood pepsin assay in clinical medicine. New Engl.J.Med. 253:261-266 (1955).

82) Stern, J.A.; Winokur, G.; Eisenstein, A.; Taylore, R. and Sly, M.: The effect of group vs. individual housing on behaviour and physiological responses to stress in the albino rat. J. Psychosomatic Res.4:185-190 (1960).

83) Uete, T.; Wasa, M. and Shimogami, A.: A simplified method for the determination of pepsinogen in blood and urine. Clin.chem. 15:42-55 (1969).

84) Varró, V.; Faredin, I. and Novaszel, F.: Plasma pepsinogen-Concentration and adrenocortical activity. Acta med.scand.153:211-219 (1956).

85) Vocetková, A.: Die Bedeutung des Serumpepsiongens an Hand der Erfahrung mit 500 Kranken. Vnitoni lekarstoi 12:521-524 (1966).

86) Wanke, M.: Spezielle pathologische Anatomie, Magen, Bd. 2, Teil 1, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1971).

87) Weber, E.: Grundriß der biologischen Statistik; 6. Aufl. p. 512-515 (Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1967).

88) Weltman, A.S.; Sackler, A.M.; Sparber, S.B. and Opert, S.: Endocrine aspects of isolation stress on female mice. Fed.Proceed. 21:184 (1962).

89) Werner, W.; Rey, H.G. und Wielinger, H.: Über die Eigenschaften eines neuen Chromogens für die Blutzuckerbestimmung nach der GOD/POD-Methode Z.analyt.Chem.252:224-228 (1970).

90) Westhues, M. und Fritsch, R.: Die Narkose der Tiere; Bd. II, Parey, Berlin und Hamburg (1961).

91) Whitecross, D.P.; Armstrong, C.; Clarke, A.D. and Piper, W.: The pepsinogens of human gastric mucosa, Gut 14:850-855 (1973).

92) Wiesener, J.: Zur ulzerogenen Wirkung von Galle und Gallensäuren bei Ratten im Immobilisationsstreß.Z.Gastroenterologie 12:539-546 (1974).

93) Woodward, E.R.; Plzak, L.; Trumbull, W.E. and Schapiro, H.: Influence of various gastric secretory stimulants on serum and urinary pepsinogen. Am.J.Digest.Dis.3:417-426 (1958).

94) Zukoski, C.F.; Lee, H.M. and Hume, D.M.: Effect of hypothalamic stimulation on gastric secretion and adrenal function in the dog. Surg.Forum 12:282-285 (1961).

95) Zukoski, C.F.; Lee, H.M. and Hume, D.M.: Effect of hypothalamic secretion and adrenal function in the dog. J. Surg.Res.3:301-306 (1963).

PEPSINOGENWERTE

64) 0,542 mU (1)	75) 0,450 mU (1)
65) 0,417 mU (2)	76) 0,442 mU (2)
66) 0,683 mU (0)	77) 0,500 mU (2)
67) 0,667 mU (0)	78) 0,583 mU (4)
68) 0,567 mU (2)	79) 0,475 mU (0)
69) 0,483 mU (5)	80) 0,525 mU (2)
70) 0,567 mU (0)	81) 0,542 mU (4)
71) 0,500 mU (1)	82) 0,475 mU (3)
72) 0,542 mU (3)	83) 0,275 mU (2)
73) 0,517 mU (0)	84) 0,542 mU (5)
74) 0,550 mU (2)	85) 0,550 mU (1)
	86) 0,550 mU (0)
∅ 0,548 mU	∅ 0,492 mU

(X) = Anzahl der Ulzera im Drüsenmagen
64) - 74) = Gruppe mit 20stündigem Hungern und 8 Std. Streß
75) - 86) = Gruppe mit 20stündigem Hungern und 12 Std. Streß

PEPSINOGENWERTE

		(X)
1)	0,541 mU	
2)	0,650 mU	
3)	0,558 mU	
4)	0,600 mU	
5)	0,708 mU	
6)	0,600 mU	
7)	0,683 mU	
8)	0,600 mU	
9)	0,733 mU	
10)	0,700 mU	
11)	0,683 mU	
12)	0,708 mU	
13)	0,733 mU	
Ø	0,655 mU	

		(X)
15)	0,600 mU	(1)
16)	0,475 mU	(0)
17)	0,525 mU	(0)
18)	1,042 mU	(0)
19)	0,200 mU	(1)
20)	0,792 mU	(0)
21)	0,541 mU	(0)
22)	1,233 mU	(0)
23)	0,617 mU	(0)
24)	0,433 mU	(0)
25)	0,825 mU	(-)
26)	0,542 mU	(-)
27)	0,542 mU	(-)
28)	0,542 mU	(-)
29)	0,558 mU	(-)
30)	0,600 mU	(-)
Ø	0,629 mU	

		(X)
31)	0,600 mU	(2)
32)	0,533 mU	(5)
33)	0,750 mU	(0)
34)	0,600 mU	(0)
35)	0,583 mU	(1)
36)	0,575 mU	(0)
37)	0,600 mU	(2)
38)	0,542 mU	(0)
39)	0,492 mU	(0)
40)	0,475 mU	(2)
41)	0,500 mU	(0)
42)	0,475 mU	(0)
43)	0,567 mU	(0)
44)	0,617 mU	(1)
45)	0,525 mU	(0)
46)	0,533 mU	(0)
47)	0,608 mU	(0)
48)	0,600 mU	(1)
49)	0,567 mU	(0)
50)	0,600 mU	(0)
51)	0,433 mU	(0)
Ø	0,560 mU	

		(X)
52)	0,700 mU	(5)
53)	0,525 mU	(0)
54)	0,500 mU	(2)
55)	0,583 mU	(1)
56)	0,617 mU	(1)
57)	0,600 mU	(0)
58)	0,417 mU	(0)
59)	0,542 mU	(2)
60)	0,767 mU	(5)
61)	0,683 mU	(1)
62)	0,650 mU	(1)
63)	0,542 mU	(0)
Ø	0,593 mU	

(X) = Anzahl der Ulzera im Drüsenmagen

1) - 14) = Gruppe ohne Streßexposition und ohne Nahrungskarenz
15) - 30) = Gruppe ohne Streßexposition mit 20stündigem Hungern
31) - 51) = Gruppe mit 20stündigem Hungern und 4 Std. Streß
52) - 63) = Gruppe mit 20stündigem Hungern und 6 Std. Streß

GASTREKTOMIE

1) 0,083 mU	7) 0,233 mU	13) 0,258 mU	19) 0,233 mU
2) 0,108 mU	8) 0,166 mU	14) 0,116 mU	20) 0,241 mU
3) 0,108 mU	9) 0,300 mU	15) 0,200 mU	21) 0,316 mU
4) 0,217 mU	10) 0,366 mU	16) 0,283 mU	22) 0,292 mU
5) 0,133 mU	11) 0,275 mU	17) 0,241 mU	23) 0,292 mU
6) 0,050 mU	12) 0,200 mU	18) 0,250 mU	24) 0,341 mU
Ø 0,116 mU	Ø 0,256 mU	Ø 0,224 mU	Ø 0,285 mU
25) 0,275 mU	31) 0,200 mU	37) 0,192 mU	43) 0,252 mU
26) 0,233 mU	32) 0,275 mU	38) 0,125 mU	44) 0,192 mU
27) 0,308 mU	33) 0,316 mU	39) 0,283 mU	45) 0,167 mU
28) 0,209 mU	34) 0,300 mU	40) 0,283 mU	46) 0,425 mU
29) 0,260 mU	35) 0,391 mU	41) 0,260 mU	47) 0,300 mU
30) 0,341 mU	36) 0,316 mU	42) 0,292 mU	48) 0,316 mU
Ø 0,271 mU	Ø 0,299 mU	Ø 0,239 mU	Ø 0,275 mU
49) 0,260 mU	55) 0,260 mU	61) 0,141 mU	67) 0,291 mU
50) 0,260 mU	56) 0,366 mU	62) 0,133 mU	68) 0,216 mU
51) 0,300 mU	57) 0,167 mU	63) 0,183 mU	69) 0,175 mU
52) 0,400 mU	58) 0,200 mU	64) 0,167 mU	70) 0,200 mU
53) 0,200 mU	59) 0,208 mU	65) 0,216 mU	71) 0,225 mU
54) 0,167 mU	60) 0,141 mU	66) 0,167 mU	72) 0,125 mU
Ø 0,264 mU	Ø 0,223 mU	Ø 0,168 mU	Ø 0,205 mU

1)	-	6)	=	1	Std.	nach	Gastrektomie			7)	-12)	=	6	Std.	nach	Gastrektomie							
13)	-18)	=	12	"	"	"				19)	-24)	=	18	"	"	"							
25)	-30)	=	24	"	"	"				31)	-36)	=	30	"	"	"							
37)	-42)	=	36	"	"	"				43)	-48)	=	42	"	"	"							
49)	-54)	=	48	"	"	"				55)	-60)	=	54	"	"	"							
61)	-66)	=	60	"	"	"				67)	-72)	=	66	"	"	"							
73)	-78)	=	72	"	"	"																	

BLUTGLUKOSEWERTE

1) 87,0 mg%	16) 138,0 mg%	22) 143,0 mg%	28) 89 mg%	38) 70,0 mg%
2) 123,0 mg%	17) 113,0 mg%	23) 95,0 mg%	29) 121 mg%	39) 71,0 mg%
3) 136,0 mg%	18) 144,0 mg%	24) 154,0 mg%	30) 94 mg%	40) 74,0 mg%
4) 95,0 mg%	19) 141,0 mg%	25) 131,0 mg%	31) 65 mg%	41) 69,0 mg%
5) 129,0 mg%	20) 139,0 mg%	26) 94,0 mg%	32) 153 mg%	42) 61,0 mg%
6) 116,0 mg%	21) 109,0 mg%	27) 161,0 mg%	33) 154 mg%	43) 80,0 mg%
7) 115,0 mg%	Ø 130,6 mg%	Ø 129,6 mg%	34) 191 mg%	44) 58,0 mg%
8) 125,0 mg%			35) 184 mg%	45) 48,0 mg%
9) 104,0 mg%			36) 61 mg%	46) 50,0 mg%
10) 107,0 mg%			37) 178 mg%	Ø 64,5 mg%
11) 113,0 mg%			Ø 129 mg%	
12) 95,0 mg%				
13) 79,0 mg%				
14) 87,5 mg%				
15) 94,0 mg%				
Ø 99,5 mg%				

47) 90,0 mg%	56) 49,5 mg%	66) 39,0 mg%
48) 110,0 mg%	57) 49,5 mg%	67) 38,5 mg%
49) 65,0 mg%	58) 104,0 mg%	68) 26,0 mg%
50) 119,0 mg%	59) 112,0 mg%	69) 70,5 mg%
51) 67,0 mg%	60) 69,0 mg%	70) 38,0 mg%
52) 99,0 mg%	61) 45,0 mg%	71) 44,0 mg%
53) 78,0 mg%	62) 59,0 mg%	72) 32,0 mg%
54) 37,5 mg%	63) 52,0 mg%	73) 48,0 mg%
55) 82,5 mg%	64) 63,5 mg%	Ø 42,0 mg%
Ø 83,1 mg%	65) 65,0 mg%	
	Ø 66,8 mg%	

1)-15) = Kontrollgruppe, ohne Hungern, ohne Streß
16)-21) = Gruppe ohne Hungern, mit 10 min Streß
22)-27) = Gruppe ohne Hungern, mit 1 Std. Streß
28)-37) = Gruppe ohne Hungern, mit 4 Std. Streß
38)-46) = Gruppe ohne Hungern, mit 8 Std. Streß
47)-55) = Gruppe ohne Hungern, mit 12 Std. Streß
56)-65) = Gruppe ohne Hungern, mit 16 Std. Streß
66)-73) = Gruppe ohne Hungern, mit 24 Std. Streß

BLUTGLUKOSEWERTE

74) 76,0 mg%
75) 74,0 mg%
76) 77,0 mg%
77) 52,0 mg%
78) 54,0 mg%
79) 56,5 mg%
80) 58,0 mg%
81) 45,0 mg%
82) 46,0 mg%
83) 68,0 mg%
84) 59,0 mg%
85) 52,0 mg%

Ø 59,8 mg%

86) 69,0 mg%
87) 36,0 mg%
88) 88,0 mg%
89) 71,0 mg%
90) 90,0 mg%
91) 82,0 mg%

Ø 72,6 mg%

92) 92,0 mg%
93) 80,0 mg%
98) 80,0 mg%
95) 60,0 mg%
96) 106,0 mg%
97) 52,0 mg%

Ø 78,3 mg%

98) 46,5 mg%
99) 42,0 mg%
100) 51,5 mg%
101) 38,5 mg%
102) 50,0 mg%
103) 39,0 mg%
104) 67,5 mg%
105) 42,5 mg%
106) 44,0 mg%
107) 45,5 mg%
108) 47,5 mg%
109) 83,5 mg%
110) 44,5 mg%
111) 49,5 mg%
112) 66,0 mg%
113) 51,0 mg%
114) 38,5 mg%
115) 45,0 mg%
116) 42,0 mg%
117) 55,0 mg%
118) 52,0 mg%
119) 51,0 mg%

Ø 49,7 mg%

120) 38,0 mg%
121) 43,0 mg%
122) 45,0 mg%
123) 35,0 mg%
124) 55,0 mg%
125) 41,0 mg%
126) 37,5 mg%
127) 58,5 mg%
128) 48,0 mg%
129) 38,0 mg%
130) 52,0 mg%
131) 61,5 mg%

Ø 46,0 mg%

132) 32,5 mg%
133) 44,0 mg%
134) 44,0 mg%
135) 44,0 mg%
136) 33,0 mg%
137) 49,5 mg%
138) 36,0 mg%
139) 51,0 mg%
140) 33,5 mg%
141) 43,5 mg%
142) 43,4 mg%

Ø 41,3 mg%

143) 33,0 mg%
144) 47,0 mg%
145) 38,5 mg%
146) 34,0 mg%
147) 34,5 mg%
148) 45,5 mg%
141) 52,0 mg%
150) 45,5 mg%
151) 42,0 mg%
152) 29,0 mg%
153) 34,5 mg%
154) 38,0 mg%

Ø 39,4 mg%

BLUTGLUKOSEWERTE

74)- 85) = Kontrollgruppe, 20 Stunden Hungern, keine Streßexposition
86)- 91) = Gruppe mit 20stündigem Hungern und 10 Minuten Streßexposition
92)-119) = Gruppe mit 20stündigem Hungern und 1 Stunde Streßexposition
120)-131) = Gruppe mit 20stündigem Hungern und 4 Stunden Streßexposition
132)-142) = Gruppe mit 20stündigem Hungern und 8 Stunden Streßexposition
143)-154) = Gruppe mit 20stündigem Hungern und 12 Stunden Streßexposition

GRUPPE Tab I	0 n=15	1 n=6	2 n=6	3 n=10	4 n=9	5 n=9	6 n=10	7 n=8
STRESS-DAUER	—	10 Min.	60 Min.	4 Std.	8 Std.	12 Std.	16 Std.	24 Std.
GRUPPE Tab II	0a n=12	1a n=6	2a n=6	3a n=22	4a n=12	5a n=11	6a n=12	
20 Std. Hungern + Stress-dauer	—	10 Min.	60 Min.	4 Std.	6 Std.	8 Std.	12 Std.	

Gruppeneinteilung für die Versuchsreihe: Blutglukosespiegel nach IMMOBILISATIONSSTRESS

Tab I
Tab II

GRUPPE	0 ■ n=16	I ■ n=21	II ■ n=12	III ■ n=11	IV ■ n=12
20 Std. Hungern + Stress – dauer	■■■■	4 Std.	6 Std.	8 Std.	12 Std.

Gruppeneinteilung für die Versuchsreihe: Pepsinogenspiegel im Blut nach Immobilisationsstress

Tab III

GRUPPE	0	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII
n =	14	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
STUNDEN nach Gastrektomie	■■	1	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72

Gruppeneinteilung für die Versuchsreihe: Pepsinogenspiegel nach Gastrektomie

Tab.IV

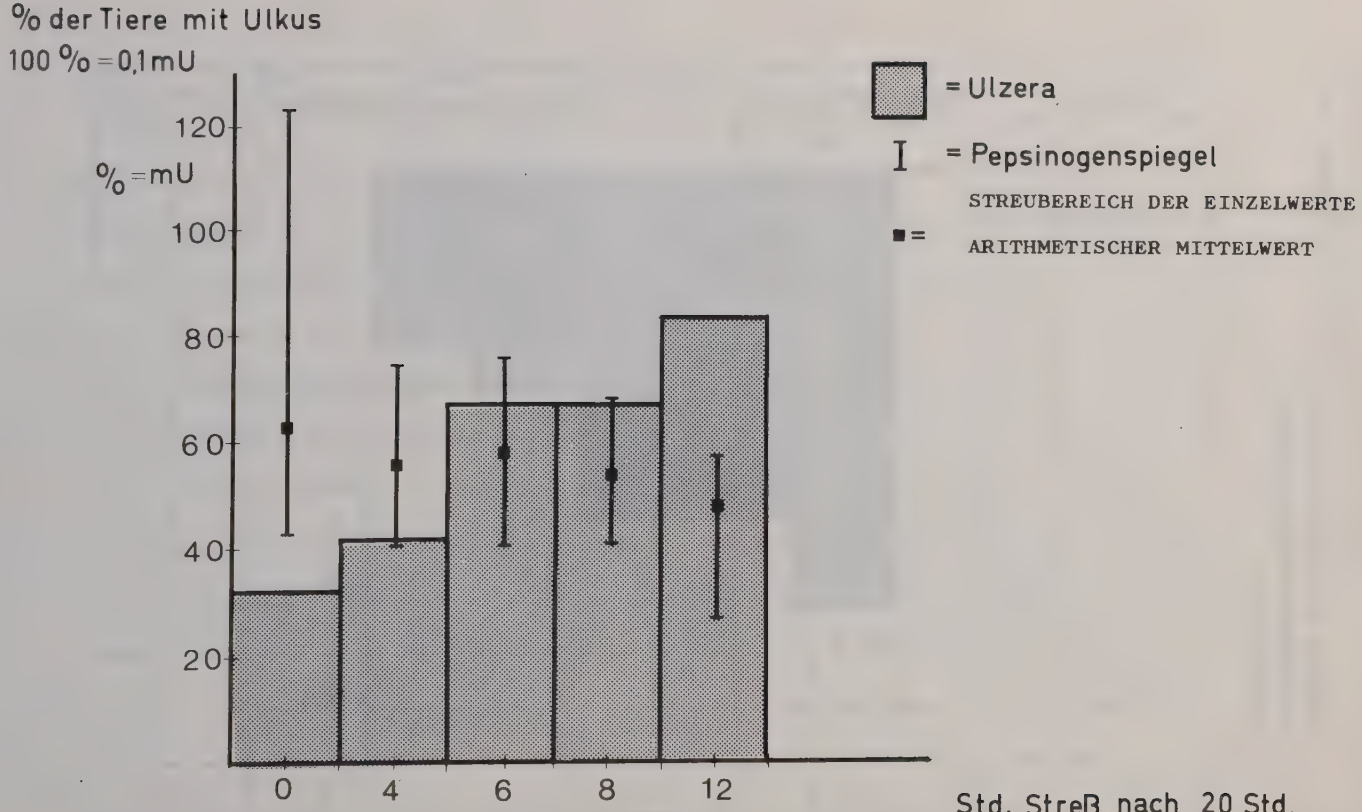
Tab. V

ÜBERLEBENSDAUER und VERHALTEN der Tiere im Vorversuch zur GASTREKTOMIE

Tier Nr.	mit Anastomose	ohne Anastomose	Überlebens — dauer in Std.	Kotabgang	Miktion	Aspiration
1		■	3	Ø	Ø	Ø
2		■	30	Ø	+	Ø
3		■	49,5	+	+	+
4		■	11	Ø	+	+
5		■	45,5	+	+	+
6		■	9	Ø	Ø	+
7		■	46,5	Ø	+	+
8	■		46	Ø	+	Ø
9	■		94	+	+	(+)
10	■		112,5	+	+	(+)
11	■		2,5	Ø	Ø	Ø
12	■		114,5	+	+	+
13	■		101	+	+	Ø
14	■		79	Ø	+	+

Häufigkeit der Stressulzera nach 20 Std. Hungern und anschließender Immobilisation

Abb.1



Stressulkus und Pepsinogenspiegel im Serum

Abb. 2

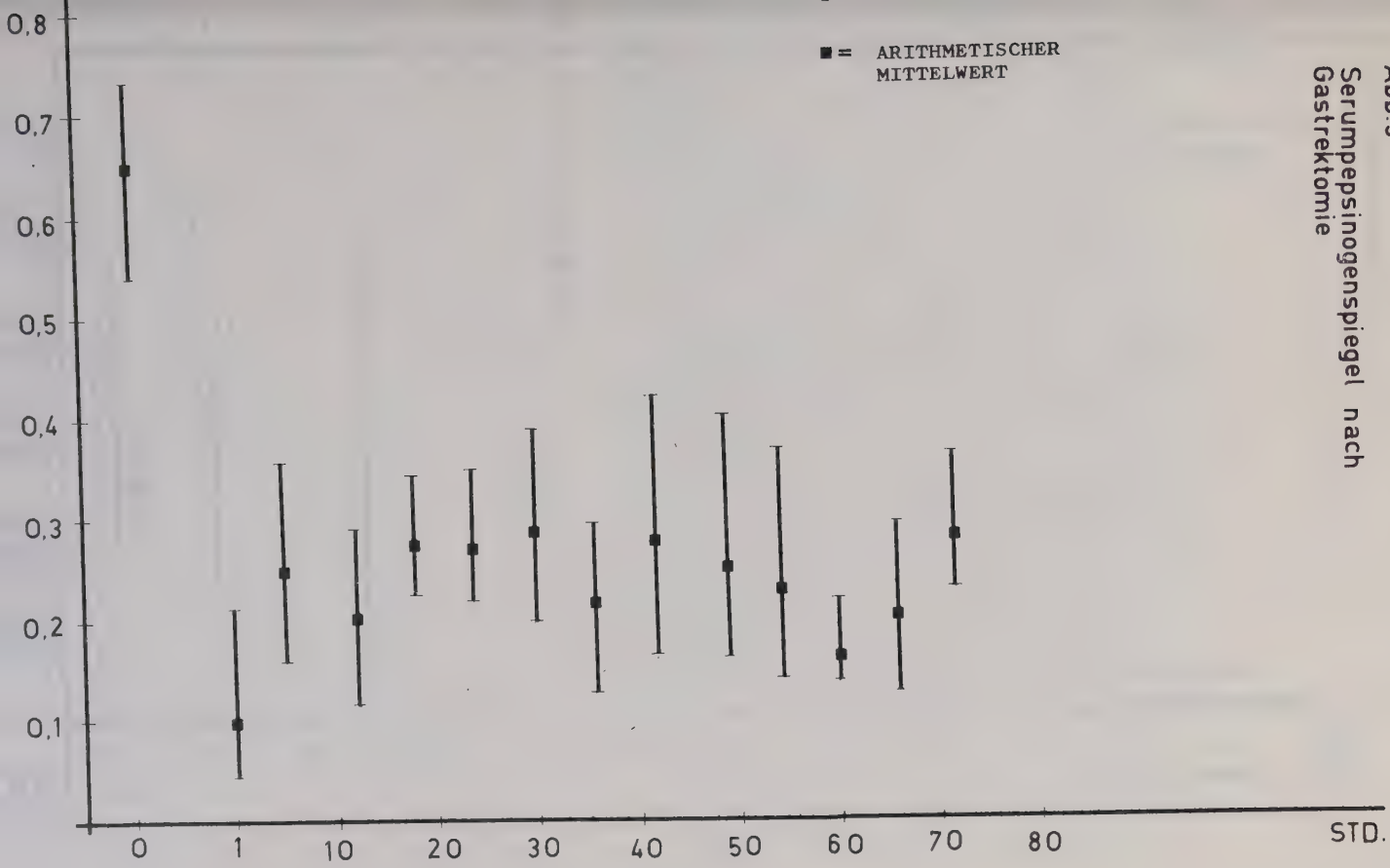


Abb.3
Serumpepsinogenspiegel nach Gastrektomie

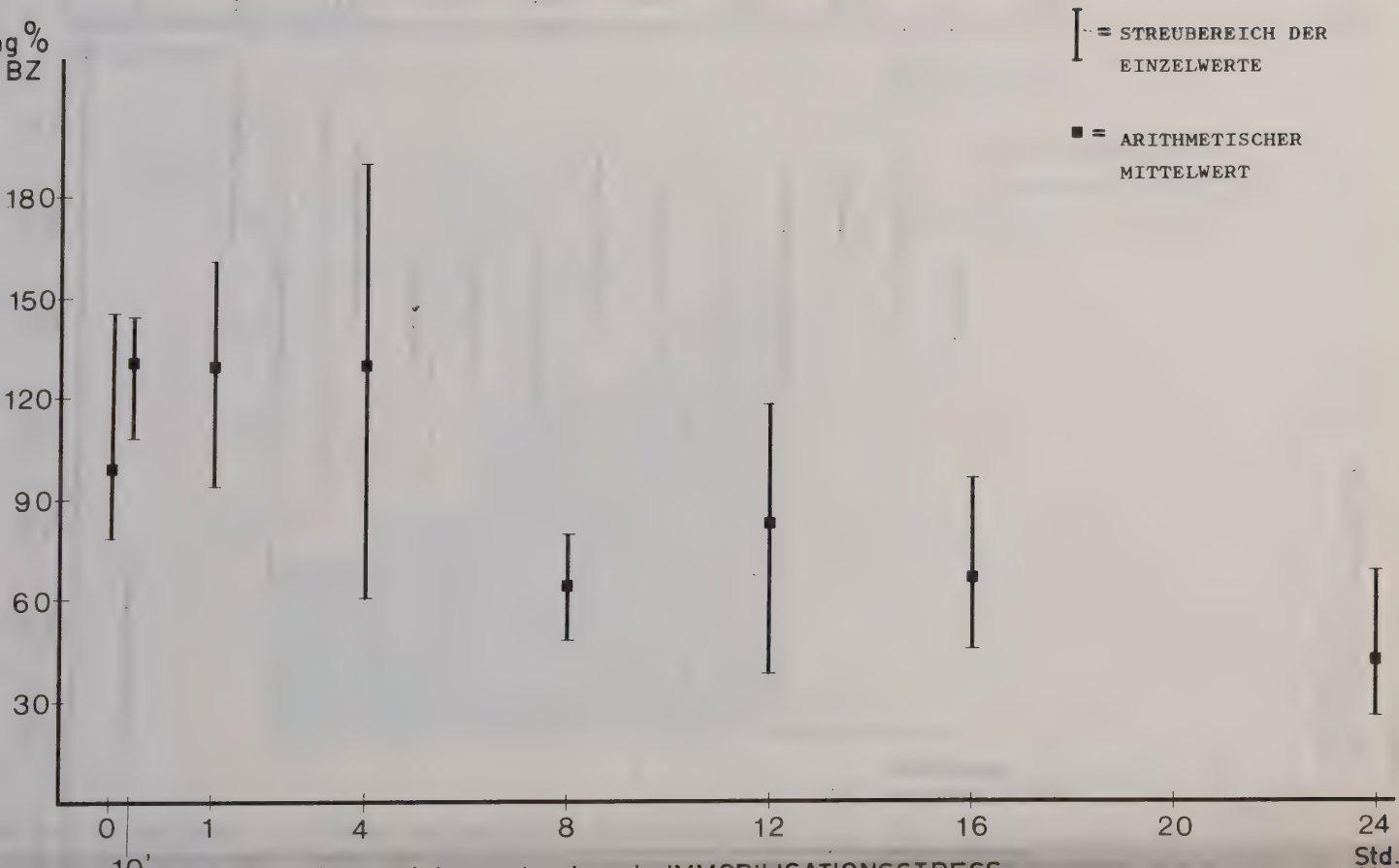
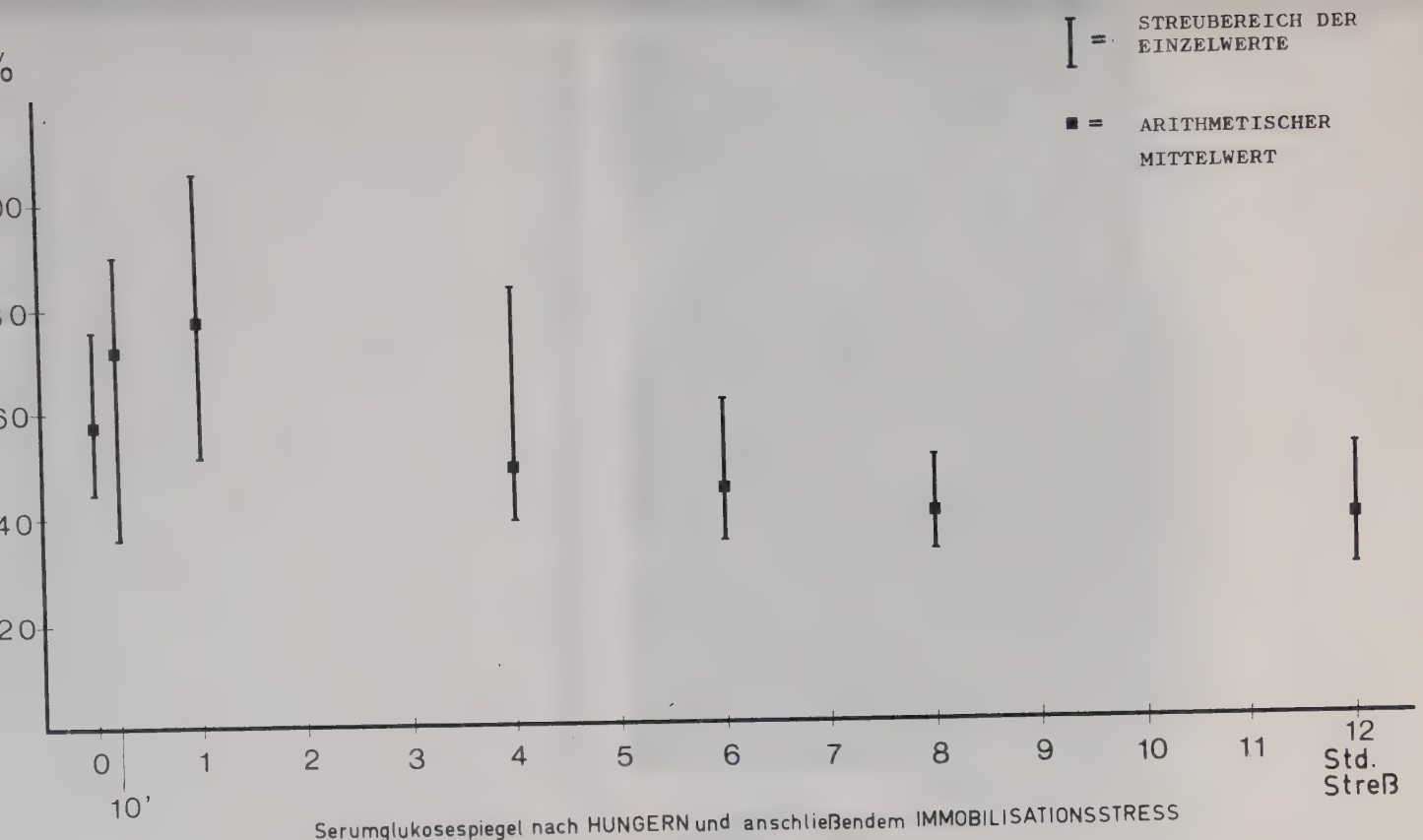

g %
BZ
180
150
120
90
60
30
0
1
4
8
12
16
20
24
Std.
= STREUBEREICH DER EINZELWERTE
= ARITHMETISCHER MITTELWERT

Abb.4



Serumglukosespiegel nach HUNGERN und anschließendem IMMOBILISATIONSSTRESS

Abb. 3

Abb. 6

Operationssitus nach Gastrektomie: Ösophagus- und Duodenalstumpf angeschlungen, ohne Anastomose

Abb. 7

Operationssitus nach Gastrektomie: Adaption von Ösophagus und Duodenum über einen Polyäthylenschlauch

Herrn Prof. Dr. med. F. Niedobitek möchte ich für die Überlassung des Themas und für die Durchsicht meiner Arbeitsentwürfe danken.

Herrn Dr. med. J. Wiesener und Herrn Dr. med. K. Dumke gilt mein besonderer Dank für Ratschläge zur Durchführung der experimentellen Arbeiten.

Für die Unterstützung bei operativen und labortechnischen Arbeiten bin ich den medizinisch-technischen Assistentinnen Frau M. Jourdan und Frau L. Maznain zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 3. Dez. 1947 wurde ich als Sohn des Bankbevollmächtigten Werner Foth in Berlin Steglitz geboren.

Ab März 1954 besuchte ich die Luisenstiftung, zunächst die Grundschule, später das neusprachliche Gymnasium dieser Schule. Im März 1968 legte ich dort die Reifeprüfung ab. Vom Oktober 1968 bis zum März 1969 arbeitete ich als Apothekerpraktikant im Klinikum Charlottenburg. Im Juni 1969 begann ich das Studium der Human-Medizin, legte im August 1971 das Physikum ab und bestand im Februar 1975 die ärztliche Prüfung mit der Note "sehr gut".

Ab März 1975 begann ich meine Medizinalassistentenzeit im Fach Pathologie am Klinikum Charlottenburg, arbeitete dort anschließend in der Chirurgischen Klinik und beendete meine Tätigkeit als Medizinalassistent im Krankenhaus Moabit, I. Innere Abteilung. Am 1. März 1976 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Vom 15. März 1976 bis zum 1. August 1976 arbeitete ich als Assistenzarzt an der III. Inneren Abteilung im Krankenhaus Neukölln.

Zur Zeit bin ich als wissenschaftlicher Assistent am Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin in der Chirurgischen Klinik beschäftigt.

ruck Schnelldruck Steglitz 1 Berlin 41
Berlinickestraße 14 15 Tel 791 80 80